

(10)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-208584

(13)公開日 平成9年(1997)8月12日

(51)Int.Cl.

C07D 471/04

A61K 31/445

C07D 215/46

登録番号 序内整理番号

107

ABF

ADA

AEM

P1

C07D 471/04

A61K 31/445

C07D 215/46

技術表示箇所

107E

ABF

ADA

AEM

審査請求 未請求 請求項の数10 OL (全 18 頁)

(21)出願番号

特願平8-13113

(22)出願日

平成8年(1996)1月29日

(71)出願人 000108543

テルモ株式会社

東京都板橋区高島ヶ谷2丁目44番1号

(72)発明者 鹿野 亮一

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 石井 竹夫

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 四田 仁

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名稱】 アミド誘導体、およびそれを含有する医薬製剤、および合成中間体

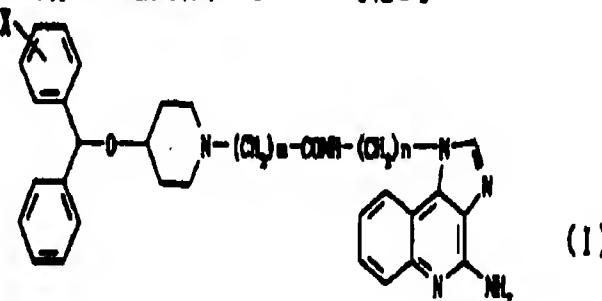
(57)【要約】

【課題】 抗ヒスタミン効果及び好酸性浸潤抑制効果を有し、即時型及び遲発型のアレルギー反応を強く抑え、特にアトピー性皮膚炎の治療に有効な新規化合物を得る。

【解決手段】 下記式で示される新規アミド誘導体、およ

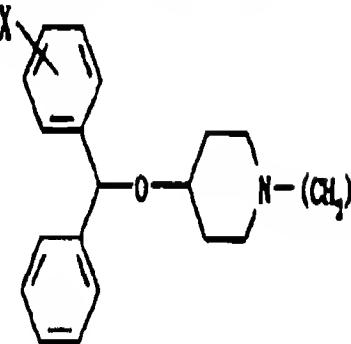
びそれを含有する医薬製剤、および新規アミド誘導体の合成中間体。式中、Xは水素原子またはハロゲン原子を示し、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【化1】

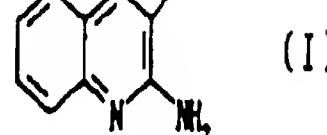


## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式Iで示されるアミド誘導体。



## \*【化1】

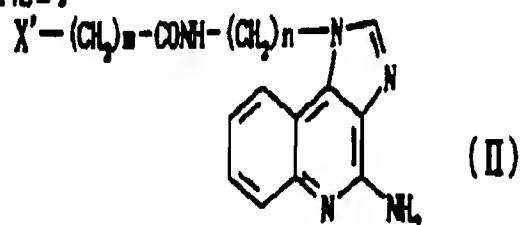


式I中、Xは水素原子またはハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【請求項2】請求項1に記載のアミド誘導体を含有する医薬製剤。

【請求項3】下記式IIで示される合成中間体。

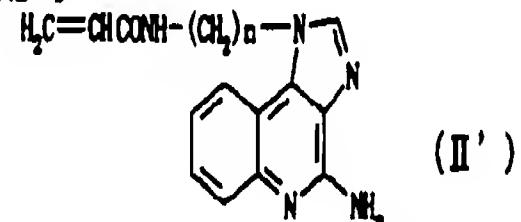
## 【化2】



式II中、X'はハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【請求項4】下記式II'で示される合成中間体。

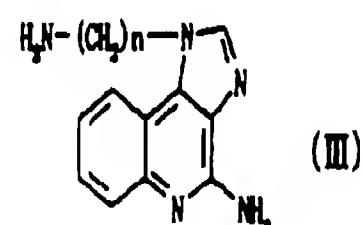
## 【化3】



式II'中、nは2から12の整数を示す。

【請求項5】下記式IIIで示される合成中間体。

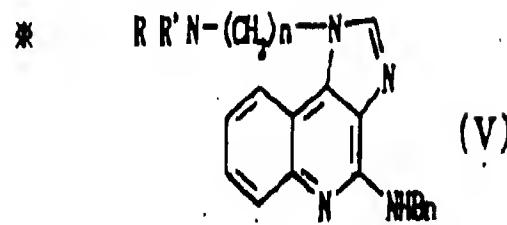
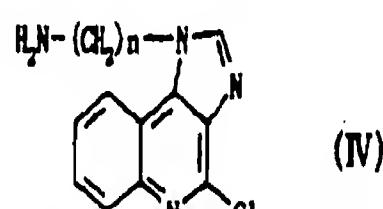
## 【化4】



式III中、nは2から12の整数を示す。

【請求項6】下記式IVで示される合成中間体。

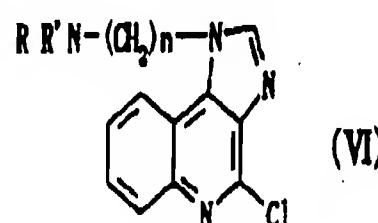
## 【化5】



式V中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項8】下記式VIで示される合成中間体。

## 【化7】

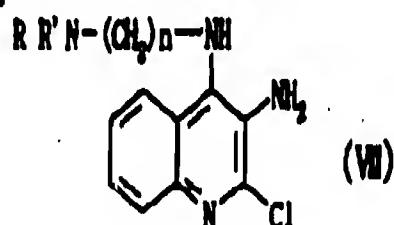


式VI中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

キシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項9】下記式VIIで示される合成中間体。

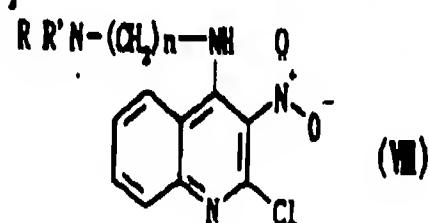
【化8】



式VII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項10】下記式VIIIで示される合成中間体。

【化9】



式VIII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

どの治療剤として有用な新規なアミド誘導体、およびそれを含有する医療用剤、および合成中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】アトピー性皮膚炎の治療には、従来より基本的にはステロイド剤の外用と抗ヒスタミン剤あるいは抗アレルギー剤の内服が行われており、その他、減感作療法、アレルゲン（ダニ・食物）除去療法、PUVA（ソラレン-長波長紫外線照射）療法、細胞ワクチン療法などが試みられている。しかし、いずれも決め手となるものではなく、特にステロイド外用剤は、効果は良いが長期連投による皮膚の萎縮・毛細血管拡張・潮紅・紫斑・易感染性などの副作用が問題となっている。最近、アトピー性皮膚炎治療の方向はステロイドからサイトカイン療法に向かいつつある（中川秀巳、臨床免疫、27 [supple 16] 597-602, 1995, 小林祥子ら、臨床免疫、27 [supple 16] 603-609, 1995）。アトピー性皮膚炎患者においては、Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスの不均衡すなわちTh2細胞優位の状態にあり、Th2細胞から

10 のインターロイキン-4やインターロイキン-5などのサイトカインの産生増大の結果、好酸球等の炎症細胞の分化・増殖・活性を増強し炎症が惹起されるという説が有力となっている。従って、Th2細胞優位を抑制するインターフェロンや免疫調節剤などが試みられているが、まだ、効果や副作用の点で満足できる結果が得られていない。

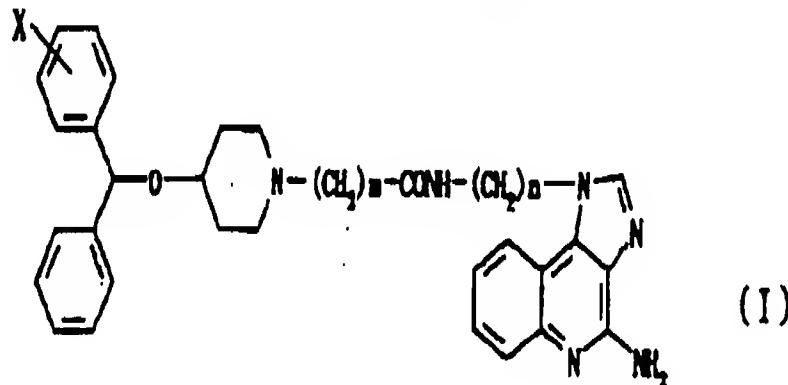
【0003】一般に、感作されたヒトの皮膚に抗原を投与すると投与直後と4～8時間後に最大となり24～48時間持続する皮膚反応が生じる。前者を即時型反応、

30 後者を遅発型アレルギー反応と呼ぶ。特に遅発型反応は喘息を含むアレルギー疾患の病態と密接な関係があると指摘されている。遅発型反応のメカニズムは未だ不明であったが、今日ではIgE-肥満細胞が関与するI型アレルギー反応における時間的に遅れた相、すなわちlate phase reaction of the type I allergyであり、Th2ヘルパー細胞・好酸球が深く関わっていると考えられるようになった（黒沢元博、臨床免疫、27 (5), 564-574, 1995）。このように、アトピー性皮膚炎は即時型と遅発型の両アレルギー反応が関与する疾患であり、遅発型反応の発症メカニズムも単一ではないと考えられるため、單に肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離阻害剤や拮抗剤、あるいは炎症細胞浸潤抑制剤の単独使用では効果が不十分である。それゆえ、アトピー性皮膚炎の治療には肥満細胞から遊離するケミカルメディエーター

5

幾つか公知となっている。例えば、1-置換-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン類としては、抗ウイルス剤である1-イソブチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン(イミキモド)を始めとしていくつか知られている(欧州特許第145340号、米国特許第4689338号、米国特許第4698348号、米国特許第4929624号、欧州特許第385630号、米国特許第5346905号等)。しかしながら、それらには抗ヒスタミン作用及び好酸球浸潤抑制作用は記載されていない。また、4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンアルカン酸類は特開平3-264562号に開示されているが、好酸球浸潤抑制作用は記載されていない。

【0005】



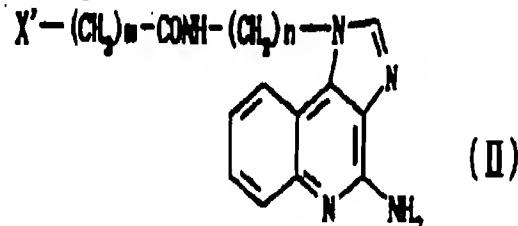
【0008】式I中、Xは水素原子またはハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【0009】(2)上記(1)に記載のアミド誘導体を含有する医薬剤である。

【0010】(3)下記式IIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0011】

【化11】

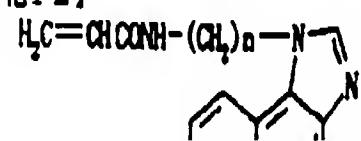


【0012】式II中、X'はハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【0013】(4)下記式II'で示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0014】

【化12】



6

\*【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、十分な抗ヒスタミン作用および好酸球浸潤抑制作用を併せ持ち、アトピー性皮膚炎における主としてヒスタミン関与による臨時型アレルギー反応と好酸球及びヒスタミン関与の遅発型アレルギー反応の両方の反応を抑える新規な化合物およびそれを含有する医薬剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決する本発明は以下の通りである。

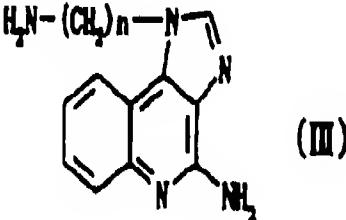
(1) 下記式Iで示されるアミド誘導体、およびその医薬的に許容しうる酸付加塩である。

【0007】

\*【化10】

\*【0017】

【化13】

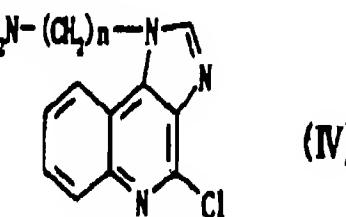


30 【0018】式III中、nは2から12の整数を示す。

【0019】(6)下記式IVで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0020】

【化14】



40 【0021】式IV中、nは2から12の整数を示す。

【0022】(7)下記式Vで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0023】

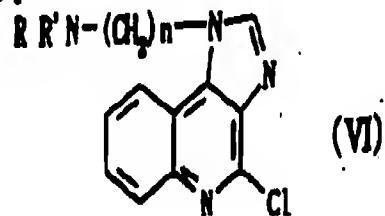
【化15】

～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0025】(8)下記式VIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0026】

【化16】

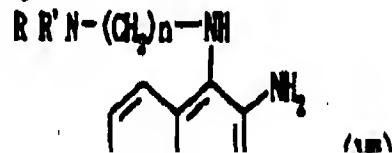


【0027】式VI中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0028】(9)下記式VIIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0029】

【化17】

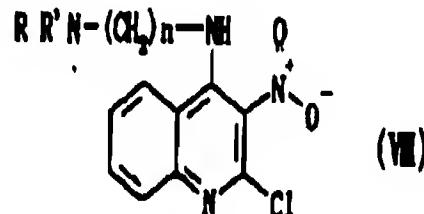


炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0031】(10)下記式VIIIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0032】

【化18】



20

【0033】式VIII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

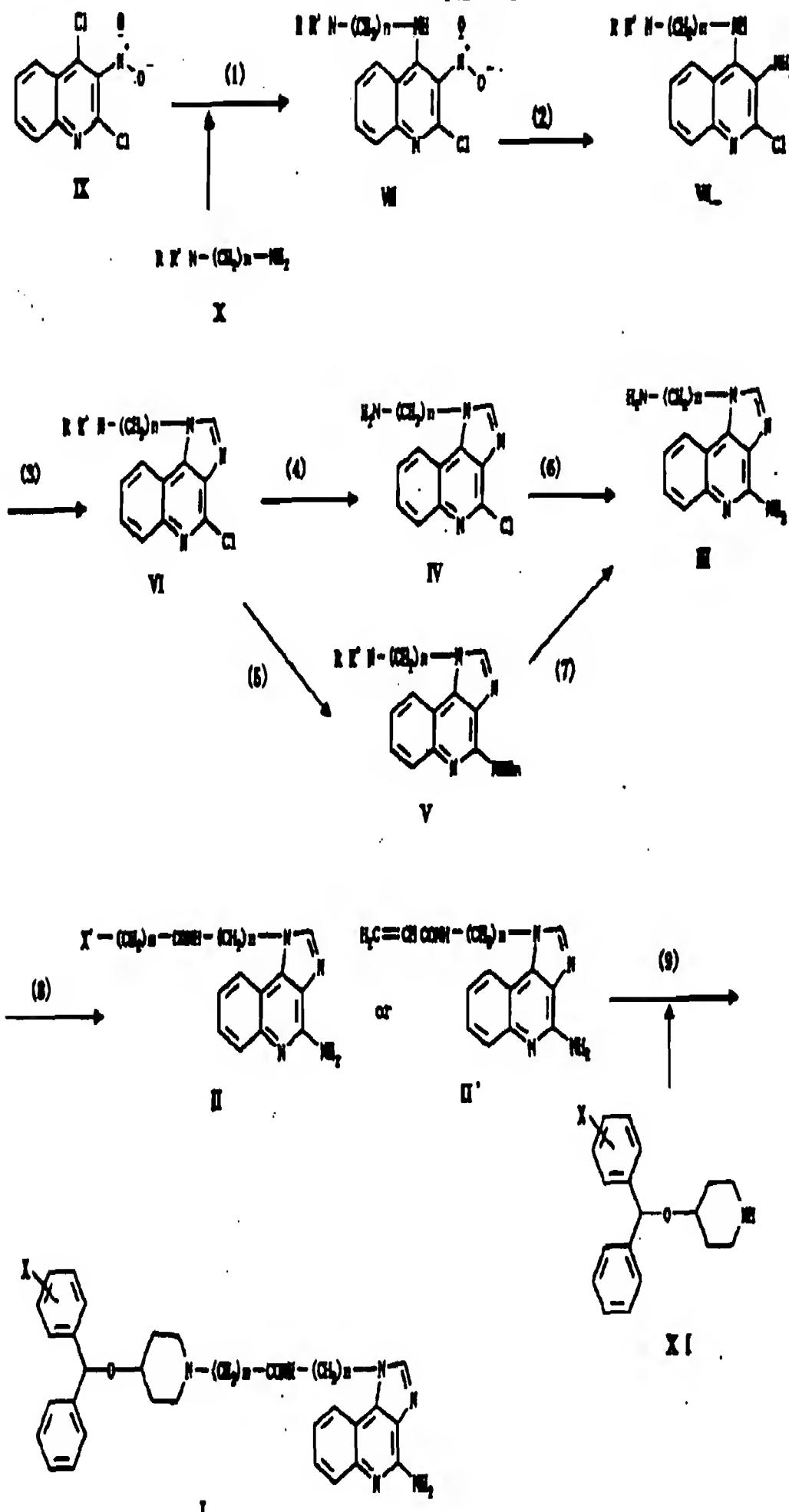
【0034】式V、式VI、式VIIにおけるR、R'はアミノ基の保護基であり、好適には、アセチル、プロピオニル、ビパロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、iso-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタルイミドなどが挙げられる。

【0035】式Iの化合物の医薬的に許容しうる酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、草酸、ヨウ化カリウム、コマツ酸、タリエン酸、リバーブ

9

10

ミド誘導体は、例えば以下のようにして製造することができる。  
\* [0037]  
\* [化19]



[0038] 工程(1)において、出発物質である式IX 40\* [0039] 工程(2)において、ニトロ基の還元は通常の2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリンは公知物質であり、ガブリエルの方法 (Chem.Ber., 1918, 51, 1500) 等によって合成することができる。また、式Xのアルキレンジアミンのモノアミノ保護体も公知の方法 (Synth.Co

当な溶媒 (好ましくはアルコール) 中で、鉄粉-塩酸あるいは塩化鋅 (II) によって 0°C から 過渡温度で行うことができる。また、パラジウムや白金触媒存在下水素による接触還元によっても式XIIの化合物を得ることができる。

11

ノ保護基の脱保護反応は、保護基の種類に応じて適当な反応条件を選択することができる。たとえば、保護基がtert-ブトキシカルボニル(Boc)の場合は適当な溶媒中トリフルオロ酢酸で、ベンジルオキシカルボニル(2)の場合は臭化水素-酢酸を選択することによって式IVの化合物を得ることができる。

【0042】工程(5)において、適当な溶媒中ベンジルアミンと加熱するか、無溶媒で過剰のベンジルアミンと加熱することによって式Vの化合物を得ることができる。

【0043】工程(6)において、オートクレーブ(耐圧鋼製ポンベ)中で、アルコール溶媒中のアンモニアあるいは濃アンモニア水と加熱して反応させることによって、式IIIの化合物を得ることができる。

【0044】工程(7)において、炭素粗体上の水酸化パラジウムとともにカルボン酸(好ましくは、ギ酸)中で加熱することによって式IIIの化合物を得ることができる。

【0045】工程(8)において、式IIIの化合物をハロアルカン酸とともに適当な溶媒(たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、適当な総合剤・総合方法(たとえば、カルボジイミド、混合酸無水物法、酸クロライド法など)で総合させることによって式IIの化合物に導くことができる。また、ハロアルカン酸の代わりに、適当な脱離基(たとえば、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)で置換されたアルカン酸を用いてもよい。

【0046】工程(9)において、式IIあるいはIIIの化合物とともに適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キレン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、n-ブロパンール、イソアロバノールなど)中加熱することによって式Iの化合物を得ることができる。またこの時、適当な塩基(たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)を用いてもよい。

【0047】本発明の式Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的に許容される酸付加塩は、アトピー性皮膚炎治療剤として経口及び非経口に哺乳動物に投与することができる。経口投与に用いる薬剤組成物の剤形は、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、颗粒剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップなどが挙げられる。非経口投与に用いる剤形は、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏、クリーム、ローション、貼付剤などが挙げられる。いずれの剤形においても、調製の際に適当な医薬・

12

くは軟膏、ローション、クリームなどの経皮投与のための容器の形をとる。

【0049】式Iの化合物及びその酸付加塩は、好酸球没蕁抑制作用及び抗ヒスタミン作用を示すことから、それらの作用が効果を及ぼす他の疾患、たとえばアレルギー性鼻炎、じん麻疹、喘息などに有用であることが示唆される。

【0050】

【実施例】次に、本発明を実施例によってさらに詳細に説明する。なお、実施例にて合成した化合物の分光学的データは、IRスペクトルは日本分光IR-810、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルはVarian Unity 400 MHz Apparatusにより測定した。

【0051】(実施例1)

4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.19 g (0.768 mmol) 及びN-(ベンジルオキシカルボニル)-1,3-プロパンジアミン0.16 g (0.768 mmol)

20 をトリエチルアミン5 ml中、70℃に加熱して1時間攪拌した。トリエチルアミンを減圧下除去した後、塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ローハキサン-酢酸エチル(2:1 v/v) 滴出画分により、4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27 g (0.651 mmol) を黄褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

30 【0052】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.79 (2H, m), 3.35 (4H, m), 5.02 (1H, br), 5.18 (2H, s), 7.15 (1H, br), 7.37 (5H, m), 7.57 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.73 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.0 Hz)

【0053】(実施例2)

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリンの合成

4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27 g (0.651 mmol) をメタノール10 mlに溶解し、濃硫酸1 ml及び銀粉0.22 g (0.390 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム

13

(0.312mmol) を微黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0054]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.76 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.42 (2H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, bs), 4.44 (1H, br), 4.92 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m), 7.46 (2H, m), 7.89 (2H, m)

[0055] (実施例3)

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アロビル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g (0.312mmol) にトリエチルオルトホルムエート0.52ml (3.12mmol) を加え、100℃に加熱して3.5時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮して、1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アロビル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.304mmol) を淡黄色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0056]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.24 (2H, m), 3.36 (2H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.67 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.95 (1H, br), 5.14 (2H, s), 7.31-7.39 (5H, m), 7.62 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

[0057] (実施例4)

1-(3-アミノアロビル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩の合成

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アロビル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.304mmol) に臭化水素-酢酸 [33%] 3ml を加え、室温で1.5時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水を加えクロロホルムで5回抽出した。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸 (12:6:1v/v) 溶出画分により、1-(3-アミノアロビル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩60mg (0.187mmol) を淡黄色固体として得た。このものの分光

14

(1H, s)

[0059] (実施例5)

1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノアロビル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩60mg (0.187mmol) を耐圧鋼製反応管に入れ、メタノール10ml 及び冷却下液体アンモニア5ml を加え、150℃に加熱して1晩搅拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5ml を加えた。析出物を濾取しエタノールから再結晶して、1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン11mg (0.0455mmol) を淡黄色錐状結晶 ( $\text{mp} : 243 \sim 245^\circ\text{C}$  (分解)) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0060] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3320, 3170, 1650

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.93 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, s)

[0061] (実施例6)

4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.59g (2.41mmol) 及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-

30 1,3-アロバンジアミン0.42g (2.41mmol) をトリエチルアミン10ml 中、70℃に加熱して1.5時間搅拌した。減圧下トリエチルアミンを留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後減圧下濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートして濾取し、4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.61g (1.60mmol) を黄色結晶 ( $\text{mp} : 159 \sim 161^\circ\text{C}$ ) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0062] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3310, 1680, 1580

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.50 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.27 (2H, q,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.36 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.82

15

ミノ]プロピルアミノ]-2-クロロキノリンの合成  
 4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27g(0.70mmol)をエタノール7mlに溶解し、塩化すず[II]・2水和物0.55g(2.45mmol)を加え1時間加熱煮沸した。冷却後反応液を2N-アンモニア水にあけ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ローヘキサン-酢酸エチル(1:1v/v)溶出画分により、3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.15g(0.428mmol)を淡黄色結晶として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0064] <sup>1</sup>H-NMR(CDCls) δ(ppm): 1.49(9H,s), 1.73(2H,m), 3.29(2H,t,J=6.2Hz), 3.35(2H,q,J=6.0Hz), 4.28(2H,bs), 4.60(1H,br), 4.75(1H,br), 7.44(2H,m), 7.87(1H,d,J=7.6Hz), 7.94(1H,d,J=7.6Hz), 8.21(1H,d,J=7.6Hz)

[0065] (実験例8)

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成  
 3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.15g(0.428mmol)にトリエチルオルトホルムート0.36ml(2.14mmol)を加えて、100°Cで2時間さらに80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~100:1v/v)溶出画分により、1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.14g(0.388mmol)を白色粉末(mp: 155~156°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0066] IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3380, 1680, 1520

<sup>1</sup>H-NMR(CDCls) δ(ppm): 1.47(9H,s), 2.22(2H,m), 3.30(2H,q,J=6.4Hz), 4.68(2H,t,J=7.2Hz), 4.7(1H,br), 7.66(1H,t,J=7.6Hz), 7.72(1H,t,J=7.6Hz), 8.09(1H,s), 8.16(1H,d,J=8.4Hz), 8.21(1H,d,J=7.6Hz)

16

ル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン50mg(0.139mmol)を塩化メチレン3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.11ml(1.39mmol)を加え室温で1日攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液1ml及び食塩水を加え、クロロホルムで5回抽出し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル(塩化メチレンを少量含む)でトリチュレートして析出物を濾取し、1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14mg(0.0536mmol)を白色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0068] IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1590, 1510  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCls+CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm): 2.06(2H,m), 2.72(2H,t,J=6.8Hz), 2.98(2H,br), 4.64(2H,t,J=7.0Hz), 7.57(1H,t,J=7.6Hz), 7.61(1H,t,J=7.6Hz), 8.03(1H,s), 8.05(1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,d,J=8.0Hz)

[0069] (実験例10)

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成(その2)  
 1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14mg(0.0536mmol)を耐圧鋼製反応管に入れ、メタノール5ml及び食塩水を加え、150°Cに加熱して1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液0.3mlを加え析出物を濾取して、1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン8mg(0.0331mmol)を得た。このものの物理値は、実験例5の化合物と一致した。

[0070] (実験例11)

4-ペンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン30mg(0.0831mmol)にペンジルアミン1mlを加え、150°Cに加熱して3時間攪拌した。減圧下過剰のペンジルアミンを留去し、1N-塩酸と食塩水を加え塩化メチレンで2回抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減

17

(0.0811mol)を白色粉末( $mp: 171\sim172.5^{\circ}\text{C}$ )として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0071】IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}: 3330, 1700, 1590, 1540$   
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 1.46(9\text{H}, s), 2.18(2\text{H}, m), 3.25(2\text{H}, m), 4.57(2\text{H}, t, J=7.0\text{Hz}), 4.64(1\text{H}, br), 4.95(2\text{H}, d, J=5.2\text{Hz}), 6.05(1\text{H}, br), 7.26\sim7.36(4\text{H}, m), 7.47(2\text{H}, d, J=7.6\text{Hz}), 7.51(1\text{H}, t, J=7.6\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, s), 7.92(2\text{H}, t, J=8.0\text{Hz})$

【0072】(実施例12)

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成(その3)  
4-ペンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン30mg(0.0695mol)を硝酸3mlに溶解し、水酸化パラジウム-炭素[20%]0.1gを加え1日加熱過流した。反応液を浄過し減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後ジエチルエーテルでトリチュレートして、3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g(0.329mol)を橙色結晶として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0073】(実施例13)

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成  
2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.72g(2.97mol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノブタン0.56g(2.97mol)をトリエチルアミン12ml中、70℃に加熱して1.5時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥( $MgSO_4$ )後、減圧下溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテル(1:1v/v)でトリチュレートして汎取し、4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.97g(2.46mol)を黄色粉末( $mp: 125\sim126.5^{\circ}\text{C}$ )として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

18

r), 7.52(1H, t, J=7.7Hz), 7.74(1H, t, J=7.8Hz), 7.91(1H, d, J=8.4Hz), 8.11(1H, d, J=8.4Hz)

【0075】(実施例14)

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリンの合成  
4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.5g(1.27mol)をエタノール13mlに溶解し、塩化ナトリウム1.0g(4.43mol)を加え1時間加熱過流した。反応液を2N-アンモニア水にあけ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥( $MgSO_4$ )後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後ジエチルエーテルでトリチュレートして、3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g(0.329mol)を橙色結晶として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0076】IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}: 3270, 1680, 1540, 760$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 1.44(9\text{H}, s), 1.64(4\text{H}, m), 3.17(2\text{H}, q, J=6.0\text{Hz}), 3.27(2\text{H}, t, J=6.6\text{Hz}), 3.89(1\text{H}, br), 4.15(2\text{H}, bs), 4.59(1\text{H}, br), 7.47(2\text{H}, m), 7.77(1\text{H}, d, J=7.6\text{Hz}), 7.89(1\text{H}, d, J=7.2\text{Hz})$

【0077】(実施例15)

30 1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン0.14g(0.384mol)にトリエチルオルトホルメート0.32ml(1.92mol)を加え、100℃に加熱して1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~100:1v/v)溶出画分により、1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g(0.321mol)を淡橙色粉末( $mp: 148\sim150^{\circ}\text{C}$ )として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

19

$\text{z}$ ), 8.02 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

## 【0079】(実施例16)

1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.10g (0.267mmol) を塩化メチレン6mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.21ml (2.67mmol) を加え室温で1晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液2ml及び食塩水を加えてクロロホルムで5回抽出し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル(塩化メチレンを少量含む)でトリチュレートして析出物を採取し、1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン45mg (0.164mmol) を淡黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0080】IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2950, 1670, 1520, 1360  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.51 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, bs), 4.53 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ )

## 【0081】(実施例17)

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン40mg (0.146mmol) を減圧下反応管に入れ、メタノール8ml及び冷却下液体アンモニア4mlを加え、150℃に加熱して1晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えた。析出物を採取しエタノールから再結晶して、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg (0.0548mmol) を淡黄色結晶 ( $\text{mp}: 227\sim230.5^\circ\text{C}$  (分解)) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0082】IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3180, 1650, 1530, 1400

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.30 (2

20

## 【0083】(実施例18)

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン70mg (0.187mmol) にベンジルアミン2mlを加え、150℃に加熱して3時間攪拌した。減圧下濃縮のベンジルアミンを除去し、1N-硫酸及び食塩水を加え塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下濃縮を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (150:1v/v) 溶出画分により、4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン79mg (0.177mmol) を白色粉末 ( $\text{mp}: 151\sim153.5^\circ\text{C}$ ) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0084】IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3310, 2930, 1680, 1595, 1540, 1245, 1160  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.58 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.55 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.55 (1H, br), 4.95 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.23-7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

## 【0085】(実施例19)

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン67mg (0.150mmol) を酢酸5mlに溶解し、水酸化パラジウム-炭素 [20%] 0.15g を加え2日間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧下濃縮を除去した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%醋酸 (6:3:1v/v) 溶出画分より目的物の酢酸塩を得、アルカリ処理して固体を採取し、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg (0.0548mmol) を微褐色粉末として得

21

a) クロロホルム0.10 g (1.1 mmol) 及び1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24 g (1 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド30 mlに懸濁し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(EDCI) 0.29 g (1.5 mmol) を加えて室温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回、クロロホルム-メタノール(10:1 v/v)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物を得た。この化合物は不安定なため、精製せずに次の反応に用いた。

【0087】b) a)で得られた1-[3-[(クロロセチル)アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの粗生成物をエタノール5 mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩0.14 g (0.472 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム4.8 mg (0.566 mmol) を加え、7時間加熱攪拌した。不溶物を汎過して除き、汎液を減圧下濃縮した。粗生成物を得た。この化合物は不安定なため、精製せずに次の反応に用いた。

【0088】IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 1650, 1525, 1070, 700

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.70(2H, m), 1.86(2H, m), 2.19(2H, m), 2.27(2H, t, J=10.4 Hz), 2.74(2H, m), 2.98(2H, s), 3.39(2H, q, J=6.5 Hz), 3.45(1H, m), 4.54(2H, t, J=7.0 Hz), 5.49(1H, s), 5.60(2H, bs), 7.21-7.36(10H, m), 7.38(1H, t, J=7.2 Hz), 7.51(1H, t, J=7.7 Hz), 7.82(1H, d, J=8.2 Hz), 7.89(1H, s), 7.90(1H, d, J=8.0 Hz)

【0089】(実施例21)

1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成  
1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-

22

タノール(10:1 v/v)で4回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(8:1 v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後少量のクロロホルムでトリチュレートして汎取し、1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.14 g (0.474 mmol) を微黄色粉末(mp: 173~175°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0090】IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 3200, 1630, 1525  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.25(2H, m), 3.47(2H, q, J=6.5 Hz), 4.61(2H, t, J=7.0 Hz), 5.47(2H, bs), 5.71(1H, br), 5.71(1H, d, J=10.4 Hz), 6.09(1H, dd, J=16.8, 10.4 Hz), 6.32(1H, d, J=16.8 Hz), 7.33(1H, t, J=7.6 Hz), 7.53(1H, t, J=7.8 Hz), 7.83(1H, d, J=8.4 Hz), 7.92(1H, s), 7.93(1H, d, J=8.2 Hz)

【0091】(実施例22)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成  
1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.12 g (0.406 mmol) をエタノール10 mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩0.13 g (0.427 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム38 mg (0.447 mmol) を加え、1晩加熱攪拌した。不溶物を汎過して除き、汎液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(4:1 v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして汎取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン75 mg (0.133 mmol) を微黄色粉末(mp: 178~182°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0092】IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 3200, 1640, 1530, 1080, 700  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.61(2H, m), 1.84(2H, m), 2.13(2H, m), 2.

23

## 【0093】(実施例23)

1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.26g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mLに溶解し、アクリル酸75μL(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回さらにクロロホルム-メタノール(10:1v/v)で4回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1~8:1v/v)溶出画分により、1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン90mg(0.291mmol)を淡黄色粉末(mp:176~178°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0094】IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3320, 3200, 1640, 1530  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.65(2H,m), 2.04(2H,m), 3.40(2H,q,J=6.7Hz), 4.58(2H,t,J=7.2Hz), 5.50(2H,br), 5.52(1H,br), 5.65(1H,d,J=10.2Hz), 6.03(1H,dd,J=16.8, 10.4Hz), 6.27(1H,d,J=17.0Hz), 7.33(1H,t,J=7.6Hz), 7.53(1H,t,J=7.7Hz), 7.83(1H,s), 7.83(1H,d,J=8.6Hz), 7.93(1H,d,J=8.4Hz)

## 【0095】(実施例24)

1-[4-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンプロパノイル]アミノ]ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン85mg(0.275mmol)をエタノール7mLに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩88mg(0.288mmol)及び炭酸水素ナトリウム25mg(0.302mmol)を加え、1晩加熱通流した。不溶物を汎過して除き、汎液を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(50:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして汎取し、1-[4-[4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジンプロパノイル]アミノ]ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン40mg(0.0669mmol)を白色粉末(mp:170~172.5°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

24

【0096】IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3370, 3100,

2950, 1640, 1530, 1090, 750, 705

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.48~1.63(4H,m), 1.77(2H,m), 2.01(4H,m), 2.30(2H,t,J=6.0Hz), 2.44(2H,t,J=6.0Hz), 2.63(2H,m), 3.28(2H,q,J=6.5Hz), 3.37(1H,m), 4.56(2H,t,J=7.2Hz), 5.42(2H,bs), 5.47(1H,s), 7.21~7.35(11H,m), 7.51(1H,t,J=7.7Hz), 7.81(1H,s), 7.82(1H,d,J=8.0Hz), 7.92(1H,d,J=8.0Hz), 8.58(1H,br)

## 【0097】(実施例25)

1-[3-[4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]-1-ビペリジンプロパノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(アクリルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg(0.169mmol)をエタノール5mLに溶解し、4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]ビペリジン・塩酸塩60mg(0.178mmol)及び炭酸水素ナトリウム16mg(0.186mmol)を加えて1日加熱通流した。不溶物を汎過した後、溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(40:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして汎取し、1-[3-[4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]ビペリジンプロパノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン40mg(0.0669mmol)を白色粉末(mp:170~172.5°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0098】IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3320, 3200,

2940, 1640, 1530, 1080

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.59(2H,m), 1.81(2H,m), 2.13(2H,m), 2.20(2H,m), 2.37(2H,t,J=6.0Hz), 2.54(2H,t,J=5.8Hz), 2.72(2H,m), 3.37(2H,q,J=6.4Hz), 3.40(1H,m), 4.59(2H,t,J=7.0Hz), 5.43(1H,s), 5.45(2H,bs), 7.23~7.34(10H,m), 7.51(1H,t,J=7.6Hz), 7.83(1H,d,J=8.4Hz), 7.91(1H,br), 8.01(1H,br)

ミンの合成

1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mLに懸濁し、4-クロロ酢酸0.11mL(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノアロビル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルさらに水でトリチュレートして汎取し、1-[3-(4-クロロルブタノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン30mg(0.0867mmol)を淡褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0100】IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3330, 3200, 1650, 1530  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.91-2.04(4H,m), 2.26(2H,t,J=7.4Hz), 3.12(2H,q,J=6.2Hz), 3.64(2H,t,J=6.6Hz), 4.59(2H,t,J=6.8Hz), 6.58(2H,br), 7.26(1H,t,J=7.4Hz), 7.45(1H,t,J=7.8Hz), 7.62(1H,d,J=8.0Hz), 8.03(1H,d,J=7.6Hz), 8.05(1H,br), 8.20(1H,s)

【0101】(実施例27)

1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンブタノイル]アミノ]アロビル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(4-クロロルブタノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン25mg(0.0722mmol)、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩44mg(0.144mmol)及び炭酸カリウム40mg(0.289mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3mL中で、100℃に加熱して8時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアルミニカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~70:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして、1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンブタノイル]アミノ]アロビル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン15mg(0.0260mmol)を白色粉末(mp:)

1.9(2H,m), 2.29(2H,t,J=7.0Hz), 2.34(2H,t,J=6.4Hz), 2.69(2H,m), 3.35(2H,q,J=6.5Hz), 3.40(1H,m); 4.58(2H,t,J=7.0Hz), 5.45(2H,bs), 5.47(1H,s), 7.19-7.34(11H,m), 7.51(1H,t,J=7.7Hz), 7.82(1H,t,J=8.4Hz), 7.92(1H,s), 7.93(1H,d,J=8.2Hz)

【0103】(実施例28)

1-[3-(5-クロロルペンタノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.32g(1.33mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド40mLに懸濁し、5-クロロルブタノイル酸0.15mL(1.46mmol)及び1-(3-ジメチルアミノアロビル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.38g(1.99mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回さらにクロロホルム-メタノール(10:1v/v)で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエーテルでトリチュレートして汎取し、1-[3-(5-クロロルペンタノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.16g(0.445mmol)を淡褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0104】IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3470, 3290, 1650, 1525, 1395

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.62(2H,m), 1.70(2H,m), 2.00(2H,t,J=7.0Hz), 2.12(2H,t,J=7.4Hz), 3.12(2H,q,J=6.3Hz), 3.62(2H,t,J=6.2Hz), 4.59(2H,t,J=6.9Hz), 6.61(2H,bs), 7.26(1H,t,J=7.6Hz), 7.45(1H,t,J=7.8Hz), 7.63(1H,d,J=8.4Hz), 7.98(1H,br), 8.04(1H,d,J=8.2Hz), 8.21(1H,s)

【0105】(実施例29)

1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンペンタノイル]アミノ]アロビル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(5-クロロルペンタノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

27

クロロホルム-メタノール(100:1~70:1v/v)漏出画分により目的物をを集め、精製留去後エーテルでトリチュレートして済取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンペンタノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン20mg(0.0338mmol)を白色粉末(mp: 152~154°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0106] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 3200, 2940, 1640, 1530, 1070, 700  
<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.20 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.30 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.70 (2H, m), 3.36 (2H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.41 (1H, m), 4.57 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.45 (2H, bs), 5.49 (1H, s), 5.94 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.21~7.37 (11H, m), 7.52 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

[0107] (実施例30)

1-[3-(6-プロモヘキサノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、6-プロモカブロン酸0.21g(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノアロビル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に食塩水を加え酢酸エチルで2回抽出し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルさらに水でトリチュレートして済取し、1-[3-(6-プロモヘキサノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg(0.120mmol)を灰白色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0108] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 3200, 1540, 1540, 1395  
<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.10 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.11 (2H, m), 3.60 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.56 (2H, bs), 7.25 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, br), 8.03 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, s)

28

\*8Hz), 4.59 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.56 (2H, bs), 7.25 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, br), 8.03 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, s)  
【0109】(実施例31)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンヘキサノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(6-プロモヘキサノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン45mg(0.108mmol)、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩65mg(0.215mmol)及び炭酸カリウム59mg(0.430mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30ml中、100°Cに加热して8時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで2回抽出し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアルミニカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~70:1v/v)漏出画分

により目的物を集め、精製留去後エーテルでトリチュレートして済取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンヘキサノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン28mg(0.0462mmol)を微黄色粉末(mp: 151~155°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0110] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 2940, 1630, 1540, 1070, 700  
<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.20 (2H, m), 2.27 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, m), 3.37 (2H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, m), 4.57 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.45 (2H, bs), 5.50 (1H, s), 5.62 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.21~7.37 (11H, m), 7.53 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

[0111] (実施例32)

製剤: 本発明の化合物を含有する軟膏を以下の方針により調製した。

29

溶解した。これにミリスチン酸イソプロピル(1P M)0.4gを加えた後、別に加熱溶解(80°C)しておいた白色ワセリン7.4gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

## 【0113】(比較例1)

## 2%イミキモド軟膏の作成

80°Cに加熱したイソステアリン酸5gに米国特許4,988,115に記載の方法で合成したイミキモド0.5gを加え攪拌溶解した。これに、加熱溶解(80°C)しておいた白色ワセリン19.5gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

## 【0114】(比較例2)

## 古草酸ベタメタゾンの外用剤

0.12%リンデロンV軟膏(シオノギ製薬)をそのまま使用した。

## 【0115】(実施例33)

抗ヒスタミン作用

## (1) 試験方法

体重300~600gの雄性、Hartley系モルモット(購入先:ハムリー)を使用した。試験方法はT. Ishiiら(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 332, 219-223, 1986)により報告された方法を一部変更したものを用いた。モルモットを放血致死させた後、甲状腺から気管支分岐部までの気管を摘出し栄養液で満たされたシャーレに移す。気管周囲の組織をていねいに取り除いた後、輪状軟骨にそって幅2~3mmの横切片を切り出し、その中の2片から気管標本を作成した。標本は37°Cに加温した栄養液(Krebs bicarbonat液: NaCl: 118.1 mM, CaCl<sub>2</sub>: 2.5 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1.2 mM, KC1: 4.6 mM, MgSO<sub>4</sub>: 1.0 mM, NaHCO<sub>3</sub>: 25 mM, glucose: 11.1 mM, pH: 7.65)を満たした10mlマグヌス容器中に墨塗し、95%O<sub>2</sub>, 5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気した。標本の初期負荷を1gとし、その等尺性張力変化を張力トランステューサー(NEC San-ei, Type 45196A)及び歪圧力アンプ(NEC San-ei, Type 1236)を介してインク書レクチコーダー(RIKADENKI R-50)上に記録した。

【0116】標本は1時間 incubation してからヒスタミン(10<sup>-6</sup>M)を投与して収縮反応を得た。これを数回繰り返し、標本の反応が安定になったら実験に供した。被験化合物を20分間前処置し、被験化合物投与前後のヒスタミンの収縮高から抑制率を求めた。

【0117】ヒスタミン二塩酸塩は生理食塩水に、イミキモド(1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-

30

酸化合物の濃度(IC<sub>50</sub>値)を以下の表1に示す。実施例22、24、27、29及び31の化合物はジフェンヒドラミンと同様にヒスタミン収縮を強く抑制した。

## 【0119】

## 【表1】

表1

被験化合物	抗ヒスタミン作用 (IC <sub>50</sub> )
イミキモド	>10 <sup>-6</sup> M
塩酸ジフェンヒドラミン	1.5×10 <sup>-7</sup> M
実施例22	3.4×10 <sup>-7</sup> M
実施例24	4.0×10 <sup>-7</sup> M
実施例27	1.9×10 <sup>-7</sup> M
実施例29	3.4×10 <sup>-7</sup> M
実施例31	2.2×10 <sup>-7</sup> M

## 【0120】(実施例34)

皮膚好物或浸潤抑制作用

## (1) 試験方法

動物は4週齢のBalb/cマウス(雄)を日本クレア(株)より購入し1週間の順化期間の後に実験に供した。

【0121】ダニ抗原液の調製

0.9%塩化ナトリウム水溶液20mlにヤケヒョウヒダニ(Dermatophagoidespteronyssinus: International Biologicals, Inc.; Lot. No. 14679) 1gを添加し、30mlのホモジナイズスポットに移し、氷冷下、4000~4500 rpmでホモジナイズした(顕微鏡下でホモジナイズ溶液を観察し、ダニの原形をとどめない程度までホモジナイズした)。ホモジナイズした溶液を50mlの遠沈管に移し、室温で3500 rpmで5分間遠沈を行い、上澄を別の遠沈管に移した(溶液A)。この操作を2回繰り返すことによって、溶液B、溶液Cを得た。精製水(RO水)で十分洗浄した透析膜(三光興業(株): Seamless Cellulose Tubing)に、溶液A、B、Cをそれぞれ注入し、4°Cで0.9%塩化ナトリウム水溶液に対して一晩、透析を行った。透析終了後、溶液A、B、Cのタンパク質量をタンパク定量キット(Protein assay Reagent BCA Kit: PIERCE, Inc.)で測定し、各々の溶液を500 μg/mlのタンパク濃度になるように、0.9%塩化ナトリウム水溶液で調製した。これらの3溶液を混合して15mlのポリプロピレンチューブに10mlずつ分注し、ダニ抗原溶液とした。この溶液は使用時まで-80°Cで凍結保存した。

【0122】略作及び考記

31

ナトリウム水溶液で $200\mu\text{g}/\text{ml}$ のタンパク濃度に調製したグニ抗原溶液を背部皮内にマイジェクター(テルモ社製)を用いて $50\mu\text{l}$ 投与することによって行った。

【0124】④皮膚回収及び病理標本の観察  
惹起48時間後に頭椎脱臼によりマウスを屠殺し背部の皮膚を剥ぎ取り、マーキングした部分を中心に $1\text{cm}$ 四方に皮膚を切断した。回収した皮膚は $10\%$ 中性ホルマリン緩衝液(コーニングの $15\text{ml}$ 遮沈管使用)に入れ1日以上室温に放置して固定した。固定した皮膚は、常法にしたがってバラフィン切片作成後、ルナ染色を施した(切り出しへ体軸に対し垂直方向に皮膚サンブルの中央と周囲 $2\text{mm}$ 上方の2カ所で行った)。標本の観察は光学顕微鏡(400倍)で、1切片 $1\text{cm}^2$ 当たりの好酸球数を計測した。薬剤(被験化合物)による抑制率は以下の式から算出した。

$$\text{【0125】抑制率 (\%)} = \left( \frac{\text{(基材投与群の好酸球数} - \text{被験化合物投与群の好酸球数})}{\text{基材投与群の好酸球数}} \right) \times 100$$

【0126】⑤各被験薬物の調製

実施例3-2の方法により作製した。

【0127】⑥薬物投与方法

経皮投与(密封包帯法: Occlusive dressing technique\*)

表2

投与薬物	平均好酸球数(個/ $\text{cm}^2$ )抑制率(%)	
非感作動物		
非惹起	8	$0.33 \pm 0.33$
感作動物		
グニ惹起		
基材軟膏	5	$519.8 \pm 129.36$
2%イミキモド軟膏	5	$154.0 \pm 31.22$
実施例2-2の化合物(2%軟膏)	5	$237.8 \pm 51.76$
0.12%吉草酸ベクメタゾン軟膏	5	$281.6 \pm 50.84$
		49.67

【0131】

\* \* 【表3】

表3

投与薬物	平均好酸球数(個/ $\text{cm}^2$ )抑制率(%)	
非感作動物		
非惹起 (std)	2	$12.00 \pm 1.00$
感作動物		
グニ惹起		
基材軟膏 (cont)	7	$371.42 \pm 71.02$
実施例2-2の化合物(2%軟膏)	5	$217.40 \pm 38.57$
実施例2-4の化合物(2%軟膏)	5	$61.80 \pm 11.84$
実施例2-7の化合物(2%軟膏)	5	$235.60 \pm 97.15$
実施例2-9の化合物(2%軟膏)	5	$362.80 \pm 87.77$
		3.53

## 【0133】の感作及び惹起

感作及び惹起は澤田らの方法に準じて行った(アレルギー, 43(8), p1099, 1994)。すなわち、卵白アルブミン(OVA) 1μgと水酸化アルミニウムゲル(alum) 4mgを含む生理食塩液250μlを腹腔内投与して感作した。さらに、2週間後に同様の方法で追加感作を行った。惹起は2回目の感作10日後にエーテル麻酔下に5μgOVA(20μl)を耳に皮内注射した。惹起においては、注射の影響を除くためOVAの代わりに生理食塩液のみを投与する群を設けた。

## 【0134】の2相性耳浮腫反応の測定

OVAで惹起すると1時間と24時間後にピークとなる耳浮腫反応が生じるので、このときの耳の厚みをダイアルシックネスゲージを用いて測定し、これらの厚みに対する薬物と被験化合物の効果を検討した。

## 【0135】の薬物投与方法

薬物及び被験化合物は1%カルボキシメチルセルロース(CMC)に懸濁し、惹起24時間前と2時間前に経口あるいは腹腔内に投与した。溶媒コントロール群には1%CMCのみを投与した。そして以下の式より薬剤(被験化合物)により抑制率を算出した。

【0136】抑制率(%) = 1 - (OVA惹起薬物投与群の耳の厚み - 生食惹起溶媒投与群の耳の厚み) / OVA

10

惹起溶媒投与群の耳の厚み - 生食惹起溶媒投与群の耳の厚み) / 100

## 【0137】(2)結果

表4に示す通り、実施例22の化合物は32mg/kgの経口あるいは腹腔内投与で即時型及び遅発型の耳浮腫反応を同用量のイミキモドよりも強く抑制した。

## 【0138】

## 【表4】

表4

投与薬物	投与量	回数	抑制率(%)	
			即時型	遅発型
イミキモド	32mg/kg	1p	4	0 16.4
実施例22	32mg/kg	1p	4	91.8 100.0
	32mg/kg	pc	5	28.6 41.4
デキサメタゾン	1mg/kg	pc	4	29.8 64.4

## 【0139】

【発明の効果】上述した通り、本発明により新規なアミド誘導体が得られる。本発明のアミド誘導体は、抗ヒスタミン効果及び好酸球浸潤抑制効果により、即時型及び遅発型のアレルギー反応を強く抑え、特にアトピー性皮膚炎の治療に有用である。

フロントページの続き

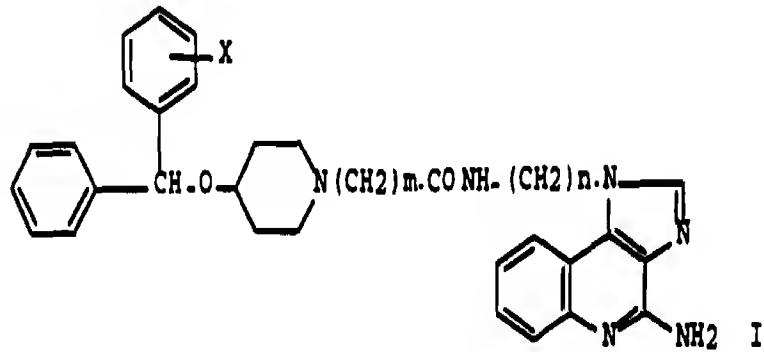
(72)発明者 飯塚 貴夫

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

LS ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS  
 AN 1997:542873 CAPLUS  
 DN 127:248129  
 TI Preparation of imidazo[4,5-c]quinoline-containing amides and their  
 intermediates and pharmaceuticals for atopic dermatitis  
 IN Nanba, Ryoichi; Ishii, Takeo; Nishida, Hitoshi; Iizuka, Takao  
 PA Terumo Corp., Japan  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 18 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
-----	---	-----	-----	-----
PI JP 09208584	A2	19970812	JP 1996-13113	19960129 <--
OS MARPAT 127:248129				
GI				



AB Title compds. I (X = H, halo; m = 1-9; n = 2-12), which show eosinophil infiltration inhibition and antihistaminic activity, are prepd. Eight types of intermediates for I are also claimed. An EtOH soln. contg. 0.12 g 1-[3-(acrylamino)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-4-amine (prepn. given), 0.13 g 4-(diphenylmethoxy)piperidine.HCl, and NaHCO<sub>3</sub> was refluxed overnight to give 75 mg I (X = H, m = 2, n = 3), which in vitro inhibited histamine-induced contraction of tracheal muscle of guinea pig with IC<sub>50</sub> of 3.4 .times. 10<sup>-7</sup> M, vs. 1.5 .times. 10<sup>-7</sup> M, for diphenhydramine.HCl. An ointment contg. I was formulated.